

Antithrombotiques et chirurgie vitréorétinienne

RÉSUMÉ : Plus d'un million de Français bénéficient aujourd'hui d'un traitement antiagrégant plaquettaire, notamment au-delà de 60 ans. Cette population âgée est également candidate à une chirurgie oculaire. Il n'existe pas de consensus sur l'attitude périopératoire à adopter vis-à-vis de ce traitement lors d'une chirurgie vitréorétinienne.

Le risque thrombotique en cas d'arrêt, le risque hémorragique per- ou postopératoire si le traitement est continué et l'état général du patient doivent conditionner la décision d'arrêter ou de poursuivre ces traitements. Les études publiées ne montrent pas de retentissement sur le pronostic fonctionnel lors de la poursuite du traitement antiagrégant plaquettaire (acide acétylsalicylique, clopidogrel).

Le risque hémorragique lié à la prise de plusieurs traitements antiagrégants plaquettaires n'est pas actuellement connu.

→ M. GALLICE¹, E. BRILLAT¹,
P. ALBALADEJO², F. ROUBEROL³,
J.P. ROMANET¹, C. CHIQUET¹

¹ Clinique Universitaire d'Ophthalmologie,
CHU, GRENOBLE.

² Département d'anesthésiologie,
CHU, GRENOBLE.

³ Centre Kléber, LYON.

La chirurgie vitréorétinienne regroupe des chirurgies d'urgence, dans le cadre du traitement du décollement de rétine, de la traumatologie, de l'endophtalmie et des chirurgies programmées. Le plus souvent, cette chirurgie concerne principalement des patients âgés, susceptible de recevoir un traitement antithrombotique au long cours : 1,2 million d'adultes recevaient en 2008 en France un traitement antiagrégant plaquettaire et 900 000 adultes un traitement anticoagulant oral.

Il est important de savoir gérer cette situation périopératoire compte tenu du risque hémorragique chirurgical potentiel lié au maintien du traitement ou du risque thrombotique lié à l'arrêt de ces traitements. Il faudra ainsi tenir compte de l'état général et oculaire, du type de chirurgie et de l'anesthésie souhaitée.

Après avoir rappelé le mécanisme d'action des médicaments antithrombotiques, nous proposons de définir le rapport bénéfice/risque de l'arrêt périopératoire de ces traitements, en fonction des données médicales publiées.

Mécanismes associés au saignement et à sa prévention

En cas de brèche vasculaire, l'hémostase a pour rôle de stopper l'hémorragie et de réparer le tissu vasculaire. **L'hémostase primaire (fig. 1)** fait surtout intervenir les plaquettes, avec l'adhésion des plaquettes

aux fibres de collagène sous-endothéliales, puis l'agrégation plaquettaire aboutissant au thrombus blanc. C'est alors que **la coagulation (fig. 2)** est mise en jeu pour consolider le thrombus plaquettaire. La thromboplastine plaquettaire est activée, entraînant une cascade de réactions aboutissant à la formation de prothrombinase, et finalement formation de fibrine (stabilisée par le facteur XIII). Enfin, une fois la brèche vasculaire cicatrisée, le caillot de fibrine est rapidement dissous, grâce au mécanisme de **la fibrinolyse**.

Mode d'action des antiagrégants plaquettaires (fig. 3)

1. L'acide acétylsalicylique à visée antiagrégant plaquettaire : aspirine 75-300 mg/j

L'aspirine à faible dose représentait, en 2005, 2 200 000 traitements-années,

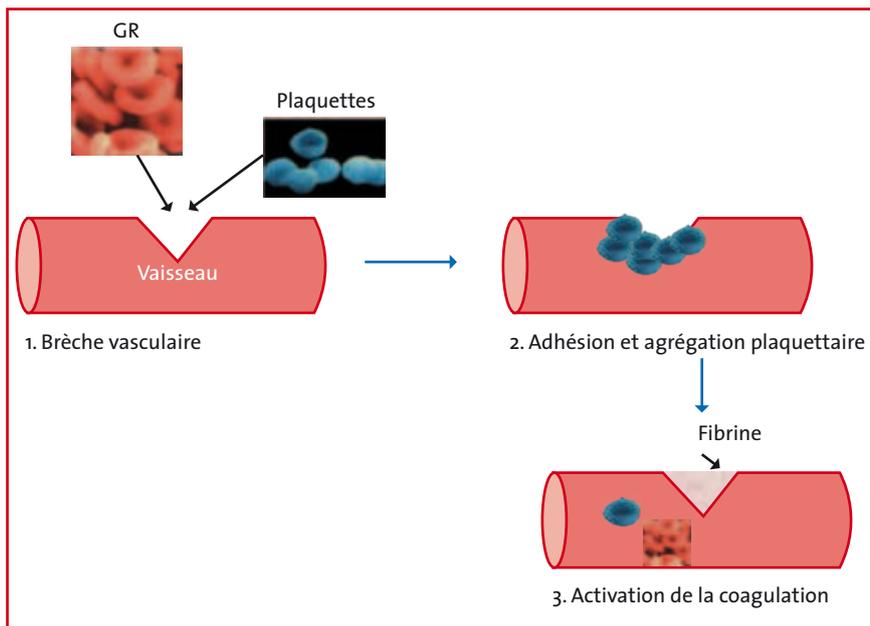


FIG. 1 : Schéma simplifié des mécanismes de l'hémostase primaire.

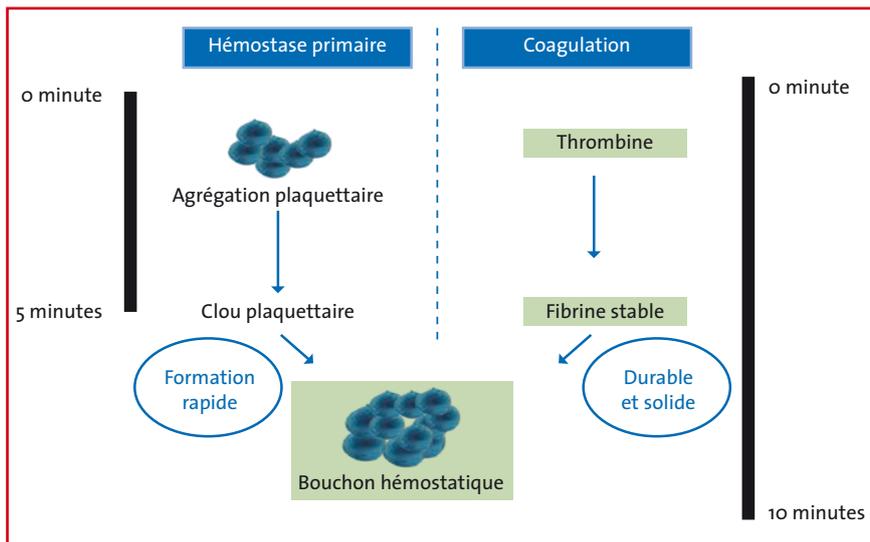


FIG. 2 : Mécanismes mis en jeu en cas de lésion vasculaire. L'hémostase primaire forme un clou plaquettaire en l'espace de 5 minutes. En parallèle, les facteurs de la coagulation plasmatique sont activés pour produire de la fibrine venant stabiliser le clou. L'activation des facteurs dure 6 minutes environ. Les médiateurs de l'agrégation plaquettaire et de la coagulation vont entretenir ce phénomène jusqu'à réparation de la brèche vasculaire.

autrement dit 2,8 % de la population de plus de 20 ans (1,2 million d'adultes) [1]; et le clopidogrel 840 000 traitements-années (d'après le Rapport de l' Afssaps-données GERS, 2005 [2]).

● Mode d'action

La prise d'aspirine inhibe le site actif de l'enzyme cyclooxygénase (COX) en l'acétylant. L'inhibition dure ainsi toute

la vie de la plaquette, c'est-à-dire 7 à 10 jours (la plaquette n'ayant pas la capacité de synthétiser l'enzyme, puisqu'elle ne possède pas de noyau). A faible dose, l'aspirine inhibe davantage la COX plaquettaire qui produit des thromboxanes que la COX endothéliale. Par ailleurs, l'aspirine potentialise l'effet des médicaments fibrinolytiques par acétylation du fibrinogène.

● Indications, risques

L'acide acétylsalicylique a une action antiagrégante à faible dose (75 à 300 mg/j) et pour un traitement de longue durée. A cette dose, l'acide acétylsalicylique inhibe la COX de la chaîne inflammatoire par acétylation irréversible.

L'aspirine est indiquée **en prévention primaire** (à la dose de 75 à 150 mg/j) dans la morbidité cardiovasculaire chez le diabétique de type 2 hypertendu ou le diabétique à haut risque cardiovasculaire et chez les sujets asymptomatiques à haut risque cardiovasculaire (sténose carotidienne, artériopathie périphérique, multiples facteurs de risque cardiovasculaires dont le risque absolu est supérieur à 20 % à 10 ans selon l'équation de Framingham): il existe alors une réduction significative des événements cardiovasculaires majeurs (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, artériopathie des membres inférieurs, angor stable) [3]. Il est également indiqué en prévention primaire dans l'angor instable.

Le traitement par aspirine est indiqué en prévention secondaire d'un accident ischémique myocardique ou cérébral (secondaire à l'athérosclérose).

Le risque d'hémorragie majeure spontanée (réduction d'au moins 5 g/dL d'hémoglobine ou au moins 15 % d'hématocrite, hémorragie intracrânienne) chez un patient bénéficiant d'un traitement à faible dose d'aspirine n'est pas significativement augmenté (comparé au placebo) [4].

Chirurgie vitréorétinienne : gestion périopératoire des traitements à risque hémorragique

1. Antiagrégants plaquettaires

● Arrêter : quels risques thrombotiques sont encourus ?

Le risque lié à l'arrêt d'un traitement par antiagrégant plaquettaire induit une balance risque hémorragique/risque thrombotique. L'arrêt brutal d'un traitement antiagrégant plaquettaire peut induire des effets délétères par effet rebond, ce qui induit un phénomène prothrombotique associé à une activité accrue du thromboxane A₂, augmentant l'adhésion des plaquettes et inhibant la fibrinolyse. La relation entre l'arrêt des antiagrégants plaquettaires et la survenue d'événements thrombotiques a été démontrée dans de nombreuses études [7, 8]. Les conséquences cliniques sont alors des thromboses de stent (1 %), des accidents thrombo-emboliques artériels (20 % conduisant au décès et 40 % à une invalidité permanente) et une mortalité par infarctus du myocarde augmentée (30 %), en particulier la première année suivant la pose d'un stent actif et les 4 à 6 semaines suivant la pose d'un stent nu [9].

En chirurgie non cardiaque, la méta-analyse de Burger *et al.* a révélé que l'arrêt de l'aspirine entraînait des conséquences cardiaques et neurologiques : son interruption précède plus de 10,2 % des cas de syndromes coronariens aigus ; d'autre part, les syndromes coronariens aigus survenaient 8 jours après l'arrêt de l'aspirine, 14 jours après pour les accidents vasculaires cérébraux, et 25 jours pour les ischémies aiguës périphériques [10]. Oscarson *et al.* ont prouvé qu'en périopératoire (chirurgie abdominale, urologique, orthopédique, gynécologique), une faible dose d'aspirine chez les patients à haut risque cardiovasculaire était associée à une réduction du risque absolu de 7,2 % pour la survenue

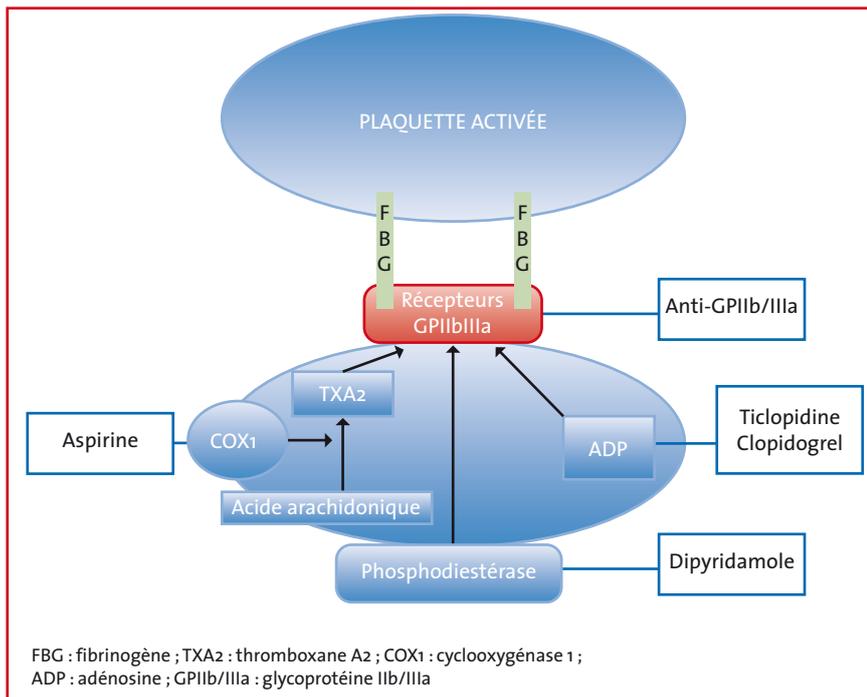


FIG. 3 : Mécanisme d'action des anti-agrégants plaquettaires.

2. Les thiényopyridines : clopidogrel et ticlopidine

Le clopidogrel et le ticlopidine sont des antagonistes spécifiques et irréversibles des récepteurs plaquettaires P₂Y de l'adénosine diphosphate (ADP). Cette liaison irréversible explique que l'effet antiplaquettaire persiste alors que le métabolite actif du médicament dans le sang n'est pas détecté. Le clopidogrel est indiqué dans la prévention des événements liés à l'athérombose (HAS, Commission de la Transparence, juin 2007 [2]) : syndrome coronarien aigu, infarctus du myocarde récent, accident vasculaire cérébral récent, artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

Le risque de saignement majeur (réduction d'au moins 5 g/dL d'hémoglobine (ou au moins 15 % d'hématocrite) et d'hémorragie intracrânienne n'est pas augmenté lors du traitement par clopidogrel (étude CLARITY [5], étude COMMIT [6]).

3. Autres antiagrégants plaquettaires : dipyridamole, antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa

Le **dipyridamole** inhibe la synthèse de l'adénosine diphosphate via le métabolisme de l'AMP cyclique et est utilisé, avec une administration orale, dans la prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux en association avec l'aspirine. Son action est rapide et sa reprise en postopératoire peut être très précoce si l'hémostase peropératoire a été jugée correcte.

Les **anti-GPIIb/IIIa** (anti-glycoprotéine IIb/IIIa : abciximab, tirofiban, eptifibatide) sont des antagonistes du récepteur glycoprotéique plaquettaire au fibrinogène et inhibent donc l'agrégation plaquettaire. Ils sont administrés par voie parentérale et sont indiqués dans les angioplasties coronaires et les syndromes coronariens aigus sans infarctus transmural.

POINTS FORTS

- ➔ Le traitement par antiagrégant plaquettaire est prescrit chez 1,2 million de personnes adultes, particulièrement chez les personnes âgées, candidates à une chirurgie ophtalmologique.
- ➔ L'attitude périopératoire à adopter repose sur une balance risque hémorragique/risque thrombotique.
- ➔ Il n'a pas été retrouvé de complication hémorragique grave associée à la prise d'un antiagrégant plaquettaire lors des chirurgies vitréorétiniennes.
- ➔ Il n'existe pas de recommandation officielle sur l'attitude périopératoire à adopter pour la prise associée de plusieurs antiagrégants plaquetitaires avant chirurgie vitréorétinienne.

d'événements cardiovasculaires tels que le décès d'origine cardiaque ou les accidents cérébraux, sans augmenter le risque de complication hémorragique [8].

Un essai français contrôlé randomisé comparant l'arrêt (10 jours avant l'intervention) ou la poursuite de l'aspirine lors de chirurgies non cardiaques, à l'exception des patients porteurs de stent actif, montre une incidence semblable de survenue des événements cardiovasculaires et hémorragiques dans les deux groupes. Albaladejo *et al.* ont montré que l'arrêt des antiagrégants plaquetitaires chez les patients porteurs de stent coronaire plus de 5 jours avant une chirurgie non car-

diacque est associé à une augmentation de la survenue d'événements cardiovasculaires postopératoires [11]. A noter que dans le groupe chirurgie de la cataracte, il n'existait aucune complication hémorragique.

L'indication de l'arrêt du traitement antiagrégant plaquettaire dépend ainsi en grande partie du risque thrombotique potentiel du patient (**tableau I**).

● Continuer le traitement antiagrégant plaquettaire : quels sont les risques peropératoires ophtalmologiques ?

Face au risque thrombotique bien défini, il s'agit de définir le risque hémorragique de nos chirurgies vitréorétiniennes. L'utilisation des antiagrégants plaquetitaires est fréquente, notamment chez les personnes âgées candidates à une chirurgie ophtalmologique, jusqu'à 32 % des cas dans des études récentes [12]. La prise d'aspirine serait associée à un risque hémorragique accru lors de certaines chirurgies (2,5-20 %), telles que l'amygdalectomie, la résection transurétrale de prostate et la neurochirurgie [10, 13]. Une anesthésie topique et péribulbaire, une incision en cornée claire et une phacoémulsification autorisent la chirurgie de la cataracte sans arrêter le traitement antiagrégant plaquet-

taire, au prix de quelques effets indésirables, hémorragie sous-conjonctivale par exemple, sans retentissement sur l'acuité visuelle [14]. Très peu d'études ont été publiées sur l'impact de la prise d'antiagrégant plaquettaire, aspirine [15] ou clopidogrel [16] et la chirurgie vitréorétinienne.

Seules deux études prospectives ont rapporté les risques hémorragiques liés à la prise d'antiagrégant plaquettaire. L'étude de Narendran [17] incluait 541 patients traités par antiagrégants et/ou anticoagulants bénéficiant d'une chirurgie vitréorétinienne, et n'a pas montré de risque hémorragique induit par la prise d'aspirine (n = 60).

Nous avons mené récemment une étude prospective sur une cohorte de 726 patients opérés de décollement de rétine et nous avons montré que la prise d'aspirine n'augmentait pas le risque hémorragique pendant et après la chirurgie de décollement de rétine. La population traitée par aspirine était évaluée à 12 % de la cohorte et la fréquence des complications hémorragiques dans la population globale était de 10 % (mineures dans 67 % des cas d'hémorragies). Des facteurs chirurgicaux comme le nombre de cryothérapies, le drainage transscléral ou l'usage de la vitrectomie étaient par contre des facteurs de risque indépendants d'hémorragies périopératoires.

Une étude cas-témoin [15] concernant les facteurs de risque d'hémorragie suprachoroïdienne lors d'une vitrectomie par la pars plana n'a pas permis de montrer de risque associé à l'aspirine (la fréquence du traitement était cependant faible, 4 %, d'où une faible puissance statistique pour ce facteur). Les facteurs de risque identifiés étaient plutôt la myopie forte, les antécédents de chirurgie de décollement de rétine, cryothérapie, indentation sclérale, drainage externe du liquide sous-rétinien, et l'HTA peropératoire.

Risque thrombotique majeur

- Tout type de stent posé il y a moins de 6 semaines
- Stent pharmaco-actif < 12 mois
- Syndrome coronarien aigu (SCA) < 12 mois

Risque thrombotique modéré

- Stent nu au-delà de 6 semaines après la pose
- Stent actif > 12 mois après la pose
- SCA allant de 6 semaines à 1 an

TABEAU I : Evaluation du risque thrombotique.

Une étude rétrospective de cohorte de 118 patients traités par clopidogrel [16] et bénéficiant d'une vitrectomie trans-conjonctivale 25 G a montré récemment que le taux de complications hémorragiques est très faible (3,7 % d'hémorragies intravitréennes transitoires, fréquence identique au groupe contrôle).

Sur la base d'un sondage, 32 % des chirurgiens vitréorétiniens préfèrent arrêter le traitement antiagrégant plaquettaire [18]. Cette attitude est le reflet d'habitudes et non de recommandations "officielles" qui n'existent pas. Les données de la littérature ne sont pas en faveur d'un arrêt de l'aspirine.

● Arrêter : comment ?

Il n'existe pas d'étude prospective établissant les modalités d'arrêt des antiagrégants plaquettaires. Le délai d'arrêt du traitement antiagrégant plaquettaire avant une intervention chirurgicale est basé sur le temps de renouvellement du pool de plaquettes du fait de leur liaison irréversible (pour un taux de plaquettes $> 150\,000/\text{mm}^3$) : 3 jours avant pour l'aspirine, 5 jours avant pour le clopidogrel et le ticagrelor, 7 jours avant pour le prasugrel.

Conclusion

L'arrêt des antiagrégants plaquettaires avant chirurgie vitréorétinienne dépend du risque antithrombotique induit et du risque hémorragique potentiel. L'analyse de la littérature montre que le risque hémorragique induit par les antiagrégants plaquettaires est faible et donc compatible avec le maintien du traitement en cas de prévention secondaire.

Le risque hémorragique de la prise de plusieurs antiagrégants plaquettaires n'est pas actuellement connu.

En l'absence de risque thrombotique majeur ou modéré, l'arrêt des antiagrégants plaquettaires peut se discuter si l'indication de chirurgie vitréorétinienne n'est pas urgente (délai de chirurgie < 3 jours).

Bibliographie

1. CAPET C, CZERNICHOW P, DUPAS JL *et al*. Upper gastrointestinal bleeding in patients treated by low-dose aspirin. *Gastroenterol Clin Biol*, 2001 ; 25 : 233-238.
2. Available at : http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/51767c5b3f1b0f1030ea2630d0c3a661.txt
3. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002 ; 324 : 71-86.
4. McQUAID KR, LAINE L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med*, 2006 ; 119 : 624-638.
5. SABATINE MS, McCABE CH, GIBSON CM *et al*. Design and rationale of Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (CLARITY-TIMI) 28 trial. *Am Heart J*, 2005 ; 149 : 227-233.
6. CHEN ZM, JIANG LX, CHEN YP *et al*. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005 ; 366 : 1607-1621.
7. ALBALADEJO P, MARRET E, PIRIOU V *et al*. Perioperative management of antiplatelet agents in patients with coronary stents: recommendations of a French Task Force. *Br J Anaesth*, 2006 ; 97 : 580-582.
8. OSCARSSON A, GUPTA A, FREDRIKSON M *et al*. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial. *Br J Anaesth*, 2010 ; 104 : 305-312.
9. MOUSSA ID, COLOMBO A. Antiplatelet therapy discontinuation following drug-eluting stent placement: dangers, reasons, and management recommendations. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2009 ; 74 : 1047-1054.
10. BURGER W, CHEMNITUS JM, KNESSL GD *et al*. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention – cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation – review and meta-analysis. *J Intern Med*, 2005 ; 257 : 399-414.
11. ALBALADEJO P, MARRET E, SAMAMA CM *et al*. Non-cardiac surgery in patients with coronary stents: the RECO study. *Heart*, 2011 ; 97 : 1566-1572.
12. OH J, SMIDDY WE, KIM SS. Antiplatelet and anticoagulation therapy in vitreoretinal surgery. *Am J Ophthalmol*, 2011 ; 151 : 934-939 e933.
13. CHASSOT PG, DELABAYS A, SPAHN DR. Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *Br J Anaesth*, 2007 ; 99 : 316-328.
14. CARTER K, MILLER KM. Phacoemulsification and lens implantation in patients treated with aspirin or warfarin. *J Cataract Refract Surg*, 1998 ; 24 : 1361-1364.
15. TABANDEH H, SULLIVAN PM, SMAHLIUK P *et al*. Suprachoroidal hemorrhage during pars plana vitrectomy. Risk factors and outcomes. *Ophthalmology*, 1999 ; 106 : 236-242.
16. MASON JO, GUPTA SR, COMPTON CJ *et al*. Comparison of hemorrhagic complications of warfarin and clopidogrel bisulfate in 25-gauge vitrectomy versus a control group. *Ophthalmology*, 118 : 543-547.
17. NARENDRAN N, WILLIAMSON TH. The effects of aspirin and warfarin therapy on haemorrhage in vitreoretinal surgery. *Acta Ophthalmol Scand*, 2003 ; 81 : 38-40.
18. TAN LT *et al*. Peri-operative management of antithrombotic therapy in vitreoretinal surgery. *European Ophthalmic Review*, 2009 : 45-47.



→ C. CHIQUET

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.